

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/031747 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 21/64,
21/76Bunte-Strasse 19, 79108 Freiburg i.Br. (DE). MICRONAS
GMBH [DE/DE]; Hans-Bunte-Strasse 19, 79108 Freiburg
i.Br. (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010144

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. September 2003 (12.09.2003)

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: KLAPPROTH, Holger [DE/DE]; Kehler-
strasse 12, 79108 Freiburg (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

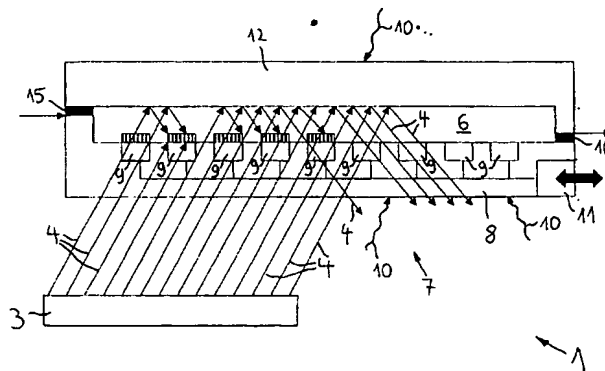
(72) Erfinder; und

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN, Mirko
[DE/DE]; Runzstrasse 71, 79102 Freiburg (DE).(30) Angaben zur Priorität:
102 45 432.9 27. September 2002 (27.09.2002) DE(74) Anwalt: HUWER, Andreas; Grünwalderstrasse 10-14,
79098 Freiburg i.Br. (DE).(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MICRONAS HOLDING GMBH [DE/DE]; Hans-(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT
(Gebrauchsmuster), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE DETECTION OF AT LEAST ONE LUMINESCENT SUBSTANCE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUM DETEKTIEREN MINDESTENS EINES LUMINES-
ZENZ-STOFFS

(57) **Abstract:** Disclosed is a device (1) for detecting at least one luminescent substance (2), comprising a radiation source (3) for emitting excitation radiation (4) to the at least one luminescent substance (2). The excitation radiation (4) is provided with at least one excitation wavelength at which the luminescent substance (2) is excited so as to emit luminescent radiation (5). At least one radiation receiver (9, 9, 9) is provided, which detects the luminescent radiation and is configured regarding the spectral sensitivity thereof in such a way that said radiation receiver (9, 9, 9) is insensitive to the radiation (4) emitted by the radiation source (3). The luminescent substance (2) is disposed inside a measuring chamber (7) that is essentially impermeable to the luminescent radiation (5) and comprises at least one wall area which is transparent to the excitation radiation (4) emitted by the radiation source (3). The radiation source (3) is arranged outside the measuring chamber (7) such that the excitation radiation (4) emitted by the radiation source (3) is coupled into the inside of the measuring chamber by penetrating said wall area.

(57) **Zusammenfassung:** Eine Vorrichtung (1) zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs (2) hat eine Strahlungsquelle (3) zur Aussendung von Anregungsstrahlung (4) auf den mindestens einen Lumineszenz-Stoff (2). Die Anregungsstrahlung (4) weist wenigstens eine Anregungswellenlänge auf, bei welcher der Lumineszenz-Stoff (2) zur Abgabe

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/031747 A1

WO 2004/031747 A1



BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster), DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, EG, ES, FI (Gebrauchsmuster), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

von Lumineszenzstrahlung (5) angeregt wird. Zum Detektieren der Lumineszenzstrahlung (5) ist wenigstens ein Strahlungsempfänger (9, 9, 9) vorgesehen, der bezüglich seiner spektralen Empfindlichkeit derart ausgebildet ist, dass er für die von der Strahlungsquelle (3) ausgesandte Strahlung, (4) unempfindlich ist. Der Lumineszenz-Stoff (2) ist im Inneren einer für die Lumineszenzstrahlung (5) im Wesentlichen undurchlässigen Messkammer (7) angeordnet, die wenigstens einen für die von der Strahlungsquelle (3) ausgesandte Anregungsstrahlung (4) transparenten Wandungsbereich hat. Die Strahlungsquelle (3) ist ausserhalb der Messkammer (7) angeordnet, derart, dass die von der Strahlungsquelle (3) ausgesandte Anregungsstrahlung (4) durch den Wandungsbereich hindurch in das Innere der Messkammer eingekoppelt wird.

Verfahren und Vorrichtung zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs, mit einer Strahlungsquelle zur Aussendung von Anregungsstrahlung auf
5 den mindestens einen Lumineszenz-Stoff, wobei die Anregungsstrahlung wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung angeregt wird, und mit wenigstens einem für die Anregungsstrahlung unempfindlichen Strahlungsempfänger zum Detektieren der Lumineszenzstrahlung. Die Erfindung bezieht sich außerdem auf ein Verfahren
10 zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs, wobei der Lumineszenz-Stoff mit einer Anregungsstrahlung bestrahlt wird, die wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung angeregt wird, und wobei die von dem Lumineszenz-Stoff abgegebene Lumineszenzstrahlung mittels wenigstens eines, für die Anregungsstrahlung
15 unempfindlichen Strahlungsempfängers detektiert wird.

Eine derartige Vorrichtung ist aus EP 0 723 146 A1 bekannt. Sie weist einen CCD-Sensor mit einer Vielzahl von matrixförmig angeordneten Detektorelementen als Strahlungsempfängern auf. Die einzelnen Strahlungsempfänger des CCD-Sensors
20 sind mit unterschiedlichen biologischen Rezeptoren beschichtet. Die Rezeptoren werden mit einem Analyten in Kontakt gebracht, der einen mit einem Lumineszenz-Stoff markierten Liganden enthält, welcher an mindestens einen der Rezeptoren ankoppelt. Zum Nachweis des Lumineszenz-Stoffs und somit indirekt auch des Liganden wird der Lumineszenz-Stoff mit einer optischen Strahlung bestrahlt, welche
25 ihn zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung angeregt. Diese wird mittels des Strahlungsempfängers gemessen. Die spektrale Empfindlichkeit des Strahlungsempfängers ist so gewählt, dass dieser zwar für die Lumineszenzstrahlung, nicht jedoch für die Strahlung, mit welcher der Lumineszenz-Stoff angeregt wird, empfindlich ist. Die Vorrichtung hat den Nachteil, dass das Messsignal des Strahlungsempfängers
30 relativ störempfindlich gegenüber Streu- oder Störlicht ist. Außerdem weist die Vorrichtung noch eine gewisse Baugröße auf.

Es besteht deshalb die Aufgabe, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, die bei einem einfachen und kompakten Aufbau weitestgehend unempfindlich gegenüber Streu- oder Störstrahlung ist. Außerdem besteht die Aufgabe, ein Verfahren anzugeben, das auf einfache Weise durchführbar und gegenüber Streu- oder Störstrahlung weitestgehend unempfindlich ist.

Diese Aufgabe wird bezüglich der Vorrichtung dadurch gelöst, dass der Lumineszenz-Stoff im Inneren einer Messkammer angeordnet ist, die für die Anregungsstrahlung transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass die Strahlungsquelle außerhalb der Messkammer derart angeordnet ist, dass die Anregungsstrahlung durch die Messkammer hindurch in das Innere der Messkammer eingekoppelt wird.

Bezüglich des Verfahrens besteht die Lösung der Aufgabe darin, dass der Lumineszenz-Stoff im Inneren einer Messkammer angeordnet wird, die für die Anregungsstrahlung transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass der Lumineszenz-Stoff durch die Messkammer hindurch mit der Anregungsstrahlung bestrahlt wird.

In vorteilhafter Weise schirmt die Messkammer also in dem mit dem Strahlungsempfänger detektierbaren Wellenlängenbereich den mindestens einen in der Messkammer oder innerhalb deren Außenkontur befindlichen Strahlungsempfänger gegen außerhalb der Messkammer auftretende Streu- oder Störstrahlung ab. Dabei wird die Streustrahlung beim Eindringen in die Wandung der Messkammer entweder vollständig ausgelöscht oder zumindest so stark abgeschwächt, dass sie nach dem Durchdringen der Wandung praktisch nicht mehr von dem Strahlungsempfänger detektiert wird. Somit wird in dem zu detektierenden Wellenlängenbereich eine hohe Störsicherheit der Messung gegenüber Fremd- oder Streustrahlung erreicht. Für die von der Strahlungsquelle ausgesandte Anregungsstrahlung, für die der wenigstens eine Strahlungsempfänger unempfindlich ist, ist die Messkammer zumindest in einem Wandungsbereich seiner Begrenzungswand durchlässig. Die Strahlungsquelle ist außerhalb der Messkammer angeordnet und die Anregungsstrahlung wird durch den Wandungsbereich hindurch in das Innere der Messkammer eingekoppelt. Dadurch kann ein sehr kompakter Aufbau der Messkammer erreicht werden. Gegebenenfalls kann die Vorrichtung auch als Optokoppler

Verwendung finden. Dabei kann die Strahlungsquelle zur Übertragung eines Signals mit einer Modulationseinrichtung und der Strahlungsempfänger mit einer Demodulationseinrichtung verbunden sein. Unter Lumineszenz werden alle Emissionen von Strahlungsquanten verstanden, vor allem Leuchterscheinungen, wie Fluoreszenz oder Phosphoreszenz, die Stoffe nach quantenhafter Anregung zeigen.

Bei einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist ein der Strahlungsquelle zugewandter, für die Anregungsstrahlung transparenter Wandungsbe-
reich der Messkammer durch ein Halbleitersubstrat gebildet und der wenigstens eine Strahlungsempfänger ist als Halbleiterbauelement in das Halbleitersubstrat integriert. Das Halbleitersubstrat erfüllt dann eine Doppelfunktion und dient außer als Träger für den wenigstens einen Strahlungsempfänger auch als Fenster zum Einkoppeln der Anregungs-Strahlung in die Messkammer. Die Messkammer kann dann mit Methoden der Mikrosystemtechnik besonders kostengünstig hergestellt werden. Dabei kann die Vorrichtung sehr kompakte Abmessungen aufweisen.

Bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung ist das Halbleitersubstrat ein Siliziumsubstrat. Silizium ist für Infrarotlicht mit einer Wellenlänge von größer als etwa 1080 nm durchlässig, so dass als Strahlungsquelle zum Anregen des Lumineszenz-Stoffs eine Infrarot-Strahlungsquelle vorgesehen sein kann. Der Strahlungsempfänger kann eine in das Halbleitersubstrat integrierte Silizium-Photodiode sein, die in diesem Wellenlängenbereich unempfindlich ist, sein.

Bei einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist die Vorrichtung als Wärmebildkamera ausgebildet, die in der Messkammer eine Vielzahl von vorzugsweise in Form einer zweidimensionalen Matrix angeordneten Strahlungsempfängern aufweist, denen wenigstens eine Abbildungsoptik zum Abbilden der Strahlungsquelle auf die Strahlungsempfänger zugeordnet ist. Im Inneren der Messkammer kann in diesem Fall eine sich durchgängig über die Strahlungsempfänger erstreckende Lumineszenz-Stoffschicht angeordnet sein. Es ist aber auch denkbar, dass die Lumineszenz-Stoffschicht zwischen den Strahlungsempfängern Unterbrechungen aufweist. Die Lumineszenz-Stoffschicht kann gegebenenfalls den Raum zwischen den beidseits der Lumineszenz-Stoffschicht angeordneten Wandungen der Messkammer vollständig ausfüllen, d.h. die Wandungen bilden mit der

Lumineszenz-Stoffschicht einen Schichtstapel. Die Abbildungsoptik ist vorzugsweise außerhalb der Messkammer zwischen dieser und der Strahlungsquelle angeordnet.

- 5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Lumineszenz-Stoff derart ausgebildet, dass die Wellenlänge der Lumineszenzstrahlung kleiner ist als die Anregungswellenlänge. Derartige aufwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe sind an sich bekannt, beispielsweise aus EP 0 723 146 A1. Als Beispiele für aufwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe seien die Farbstoff BND der Dyomics GmbH,
10 Jena und IR-140 erwähnt. Anders als abwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe beziehen aufwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe die für die Quantenemission benötigte Energie nicht aus einem einzigen sondern aus mehreren Quanteneffekten. Aufwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe weisen daher im Vergleich zu abwärtskonvertierenden Lumineszenz-Stoffen eine wesentlich größere Stokes-
15 Verschiebung auf, bei welcher die Wellenlänge der Anregungsstrahlung beispielsweise etwa doppelt so groß sein kann wie die Wellenlänge der Lumineszenz-Strahlung. Dadurch ist es möglich, als Strahlungsquelle eine Infrarot-Halbleiterstrahlungsquelle, insbesondere eine Halbleiterlaserdioden vorzusehen, die bei kompakten Abmessungen eine hohe Strahlungsintensität ermöglicht. Das
20 Infrarotlicht derartiger Halbleiterstrahlungsquellen hat außerdem den Vorteil, dass gegenüber kurzwelligerer optischer Strahlung weniger Streueffekte auftreten. Mit Hilfe des aufwärtskonvertierenden Lumineszenz-Stoffs kann die von der Halbleiterstrahlungsquelle abgegebene optische Strahlung in sichtbares Licht oder in nahes Infrarot-Licht konvertiert werden, so dass als Strahlungsempfänger ein kostengünstiger optoelektronischer Halbleitersensor vorgesehen sein kann, der in diesem
25 Wellenlängenbereich eine hohe Detektionsempfindlichkeit aufweist.

- Vorteilhaft ist, wenn eine dem Wandungsbereich gegenüberliegende Begrenzungswand der Messkammer als Reflektor zum Reflektieren der Anregungsstrahlung ausgebildet ist. Die in die Messkammer eingekoppelte Strahlung kann dann
30 noch besser zum Anregen des mindestens eines Lumineszenz-Stoffs genutzt werden.

- Bei einer anderen vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist der Wandungsbereich über einen optischen Wellenleiter mit dem Inneren der Messkammer
35

verbunden, wobei der Wellenleiter vorzugsweise parallel zur Erstreckungsebene des Wandungsbereichs, insbesondere an dessen dem Lumineszenz-Stoff zugewandter Innenseite verläuft. Die zur Anregung des Lumineszenz-Stoffs vorgesehene Strahlung wird dann besonders vorzugsweise in das Innere der Messkammer geleitet, so dass sich entlang des Halbleitersubstrats eine gleichmäßige Anregung des Lumineszenz-Stoffs ergibt. Dabei erfolgt die Anregung des vorzugsweise auf der totalreflektierenden Begrenzungsfläche des Wellenleiters oder dicht benachbart dazu angeordneten Lumineszenz-Stoffs über das Evaneszenzfeld der in dem Wellenleiter geführten Strahlung. Die Einkopplung der Strahlung in den Wellenleiter kann mit Hilfe eines Prismas und/oder eines optischen Gitters erfolgen, an welchem die Strahlung derart abgelenkt wird, dass sie beim Auftreffen auf eine Begrenzungsfläche des Wellenleiters der Totalreflexion unterliegt.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist ein Messsignalausgang mindestens eines Strahlungsempfängers direkt oder indirekt über eine Auswerteeinrichtung mit einem Transponder zur Übertragung des Messsignals oder eines daraus abgeleiteten Signals zu einem Empfängerteil verbunden, wobei der Transponder vorzugsweise in das Halbleitersubstrat integriert ist. Das mit Hilfe des wenigstens einen Strahlungsempfängers gemessene Messsignal kann dann drahtlos zu dem Empfängerteil übertragen und von dort zu einer Auswerteeinrichtung, einer Anzeigeanrichtung und/oder einem Datenspeicher weitergeleitet werden. Die Vorrichtung ist dann besonders gut für einen mobilen Einsatz geeignet. Gegebenenfalls ist es sogar möglich, die Messkammer mit einem Gegenstand zu verbinden oder in diesen zu integrieren, um eine Überprüfung der Echtheit des Gegenstands zu ermöglichen. Dabei kann der Gegenstand beispielsweise eine Kreditkarte, ein Geldschein oder ein Kleidungsstück (Designerkleidung) sein. Zum Überprüfen der Echtheit des Gegenstands wird die daran angeordnete Messkammer mit dem Anregungslicht bestrahlt und das dabei mit Hilfe des Strahlungsempfängers gemessene Messsignal wird mit einem Referenzsignal verglichen.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung sind im Inneren der Messkammer wenigstens zwei Lumineszenz-Stoffe mit voneinander abweichender Anregungswellenlänge angeordnet, wobei jedem dieser Lumineszenz-Stoffe jeweils eine Strahlungsquelle mit an die Anregungswellenlänge des jeweiligen Lumineszenz-Stoffs angepasster Spektralverteilung zugeordnet ist. Die Strahlungsquellen können dann

ggf. moduliert und insbesondere alternierend ein- und ausgeschaltet werden. Durch einen Vergleich des Messsignals des Strahlungsempfängers mit dem Modulationssignal kann auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein des entsprechenden Lumineszenz-Stoffs in der Messkammer rückgeschlossen werden.

5

Bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung ist die Messkammer als Durchflussmesskammer mit einer Innenhöhlung, wenigstens einer Einlassöffnung und mindestens einer Auslassöffnung ausgebildet. In der Messkammer können dann beispielsweise Biomoleküle oder Biokomponenten untersucht und über die
10 Ein- und Auslassöffnung mit einer Nährlüssigkeit versorgt werden. Dabei kann das Biomolekül beispielsweise Nukleinsäuren oder Derivate davon (DNA, RNA, PNA, LNA, Oligonukleotide, Plasmide, Chromosomen), Peptide, Proteine (Enzym, Protein, Oligopeptide, zelluläre Rezeptorproteine und deren Komplexe, Peptidhormone, Antikörper und deren Fragmente), Kohlenhydrate und deren Derivate, insbesonde-
15 re glykosylierte Proteine und Glycoside, Fette, Fettsäuren und/oder Lipide umfassen.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist in der Innenhöhlung an der Oberfläche wenigstens eines Strahlungsempfängers mindestens ein Rezeptor für einen Liganden, insbesondere für ein Biomolekül, eine biologische Zelle
20 und/oder wenigstens ein Fragment einer solchen immobilisiert, wobei der Ligand mit dem mindestens einen Lumineszenz-Stoff markiert ist. Dabei wird unter einem Rezeptor ein Molekül verstanden, das an einer Oberfläche gebunden werden kann und mit einem zweitem Molekül, dem Liganden, eine Bindung eingehen kann. Rezeptoren sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich: Nukleinsäuren und
25 deren Derivate (DNA, RNA, PNA, LNA, Oligonukleotide, Plasmide, Chromosomen), Peptide und Proteine (Enzyme, Proteine, Oligopeptide, zelluläre Rezeptorproteine und deren Komplexe, Peptidhormone, Antikörper und deren Fragmente), Kohlenhydrate und deren Derivate, insbesondere glykosylierte Proteine und Glycoside. Der Rezeptor kann aber auch komplexere Strukturen, wie z.B. Zellen und deren Frag-
30 mente, umfassen. Unter einem Liganden werden Moleküle verstanden, die mit einem Rezeptor eine mehr oder weniger spezifische Bindung eingehen können. Liganden sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich: Nukleinsäuren und deren Derivate (DNA, RNA, PNA, LNA, Oligonukleotide, Plasmide, Chromosomen), Peptide und Proteine (Enzyme, Proteine, Oligopeptide, zelluläre Rezeptorproteine und deren
35 Komplexe, Peptidhormone, Antikörper und deren Fragmente), Kohlenhydrate und

deren Derivate, insbesondere glykosylierte Proteine und Glycoside, Fette, Fettsäuren und Lipide, Zellen und deren Fragmente, aber auch alle pharmakologisch und toxikologisch wirksamen Substanzen. Der Rezeptor kann gegebenenfalls auf den Strahlungsempfänger aufgedruckt sein. Zwischen dem Strahlungsempfänger und dem Rezeptor kann eine Polyimidschicht angeordnet sein, um das Anhaften des Rezeptors an dem Strahlungsempfänger zu verbessern.

Vorteilhaft ist, wenn auf dem Halbleitersubstrat mehrere Strahlungsempfänger vorzugsweise in Form eines zweidimensionalen Arrays, nebeneinander angeordnet sind, und wenn auf den Strahlungsempfängern gegebenenfalls unterschiedliche Rezeptoren angeordnet sind. Die Vorrichtung ermöglicht es dann, einen Analyten auf das Vorkommen einer Vielzahl von unterschiedlichen Liganden zu untersuchen.

Besonders vorteilhaft ist, wenn wenigstens zwei der unterschiedlichen Rezeptoren eine unterschiedliche Affinität für wenigstens einen mit dem Lumineszenz-Stoff markierten Liganden aufweisen, und wenn gegebenenfalls mehr als zwei Rezeptoren vorgesehen sind, die eine abgestufte Affinität für den wenigstens einen Liganden aufweisen. Ein Strahlungsempfänger, auf dem ein Rezeptor mit einer großen Affinität zum Liganden angeordnet ist, liefert dann bereits bei einer geringen Konzentration des Liganden in einem in der Messkammer befindlichen, zu untersuchenden Analyten ein Messsignal. Ein Strahlungsempfänger, auf dem ein Rezeptor mit einer geringeren Affinität zum Liganden angeordnet ist, liefert erst bei einer entsprechend höheren Konzentration des Liganden ein Messsignal, wenn sich das Messsignal des zuerst genannten Strahlungsempfängers eventuell bereits in der Sättigung befindet. Ein Vorrichtung, die eine entsprechende Anzahl Rezeptoren mit abgestufter Affinität aufweist, ermöglicht somit eine Konzentrationsbestimmung des Liganden mit großer dynamischer Breite. Die Vorrichtung ermöglicht es dadurch, sowohl bei Liganden mit hoher Konzentration als auch bei Liganden mit niedriger Konzentration jeweils mit grosser Genauigkeit eine Messung der Konzentration des Liganden durchzuführen, ohne dass dazu eine aufwendige und umständliche Verdünnung des Liganden erforderlich ist. Die Rezeptoren können Antikörper sein, die gegen verschiedene Epitope des gleichen Liganden auf die einzelnen Strahlungsempfänger aufgebracht sind, die aber verschiedene Bindungskonstanten

aufweisen. Es ist aber auch möglich, dass die Affinität wenigstens eines Antikörpers durch eine chemische Behandlung reduziert ist.

5 Nachfolgend sind Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es zeigen zum Teil stärker schematisiert.

- 10 Fig. 1 einen Querschnitt durch eine Durchflussmesskammer, in deren Innenhöhlung ein Lumineszenz-Stoff angeordnet ist, wobei die Durchflussmesskammer Strahlungsempfänger zum Messen der Lumineszenzstrahlung aufweist,
- 15 Fig. 2 einen Querschnitt durch eine Vorrichtung mit einer Durchflussmesskammer, die einen für eine Anregungs-Strahlung durchlässigen Wandungsbereich hat, dem eine reflektierende Begrenzungswand gegenüberliegt, wobei die Anregungs-Strahlung schematisch in Form von Strahlen dargestellt ist,
- 20 Fig. 3 einen Querschnitt durch eine Durchflussmesskammer, die einen als Wellenleiter ausgebildeten Wandungsbereich hat, in dem die Anregungsstrahlung geführt wird,
- 25 Fig. 4 einen Querschnitt durch einen Strahlungsempfänger, auf dem eine Rezeptorschicht immobilisiert ist, die durch einen Lumineszenz-Stoff markierte Liganden bindet,
- 30 Fig. 5 eine Darstellung ähnlich Fig. 4, wobei der Lumineszenz-Stoff mit Hilfe von Anregungs-Strahlung zur Abgabe von Lumineszenz-Strahlung angeregt wird, wobei die Anregungs-Strahlung und die Lumineszenz-Strahlung schematisch in Form von Strahlen dargestellt sind,
- Fig. 6 einen Teilquerschnitt durch einen Wandungsbereich der Messkammer, der mehrere Strahlungsempfänger aufweist, auf denen Rezeptoren immobilisiert sind, und

Fig. 7 eine graphische Darstellung der spektralen Empfindlichkeit einer Photodiode, wobei auf der Abszisse die Wellenlänge in Nanometern und auf der Ordinate die Quanteneffizienz in Prozent aufgetragen ist.

- 5 Eine im Ganzen mit 1 bezeichnete Vorrichtung zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs 2 weist eine in der Zeichnung nur schematisch dargestellte Strahlungsquelle 3 auf, die derart angeordnet ist, dass eine von ihr ausgesandte Anregungsstrahlung 4 auf den Lumineszenz-Stoff 2 auftrifft. Die Strahlungsquelle 3 kann beispielsweise eine Halbleiterstrahlungsquelle sein, insbesondere eine
10 Leuchtdiode oder eine Laserdioden. Das Spektrum der Anregungsstrahlung 4 weist mindestens eine Anregungswellenlänge auf, bei welcher der Lumineszenz-Stoff 2 zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung 5 angeregt wird.

- Der Lumineszenz-Stoff 2 ist in der Innenhöhlung 6 einer Messkammer 7 angeordnet,
15 deren Wandungen für die Lumineszenzstrahlung 5 im Wesentlichen undurchlässig sind. Die Messkammer 7 hat einen der Strahlungsquelle 3 zugewandten, für die Anregungs-Strahlung 3 durchlässigen Wandungsbereich, der durch ein scheiben- oder plattenförmiges Silizium-Halbleitersubstrat 8 gebildet ist. Das Halbleitersubstrat 8 kann bei der Fertigung der Messkammer 7 aus einem Silizium-Wafer kostengünstig
20 hergestellt werden.

- In Fig. 2 ist erkennbar, dass die Strahlungsquelle 3 außerhalb der Messkammer 7 angeordnet ist, und dass die Anregungsstrahlung 4 durch das Halbleitersubstrat 8 hindurch in die Innenhöhlung 6 der Messkammer 7 eingekoppelt wird. Zum
25 Detektieren der von dem Lumineszenz-Stoff 2 ausgesandten Lumineszenzstrahlung 5 sind auf dem Halbleitersubstrat 8 mehrere, jeweils als Photodioden ausgebildete Strahlungsempfänger 9 angeordnet, die mit ihrer Detektionsseite der Innenhöhlung 6 der Messkammer 7 zugewandt sind.

- 30 Die Spektralverteilung der Anregungsstrahlung 4 liegt in einem Wellenlängenbereich, der oberhalb von etwa 1080 nm angeordnet ist. Wie in Fig. 7 erkennbar ist, sind die Strahlungsempfänger 9 in diesem Wellenlängenbereich unempfindlich. Bei dem Lumineszenz-Stoff 2 handelt es sich um einen aufwärtskonvertierenden Lumineszenz-Stoff 2, bei dem die Wellenlänge der Lumineszenzstrahlung 5 kleiner
35 ist als die Wellenlänge der Anregungs-Strahlung 3. Die für die Emission eines

Lumineszenz-Strahlungsquants benötigte Energie wird dabei aus mehreren Strahlungsquanten der Strahlungsquelle 3 bezogen. Das Spektrum der Lumineszenz-Strahlung liegt in einem Wellenlängenbereich unterhalb von 1080 nm, in dem die Strahlungsempfänger 9 empfindlich sind. Die Strahlungsempfänger 9 detektieren also nur die Lumineszenzstrahlung 5, nicht jedoch die Anregungsstrahlung 4. Die Messkammer 7 ist für Strahlung, die in dem Wellenlängenbereich liegt, in dem die Strahlungsempfänger 9 empfindlich sind, im Wesentlichen undurchlässig. Somit sind die Strahlungsempfänger 9 durch die Messkammer 7 gegen außerhalb der Messkammer 7 auftretende Störstrahlung 10 abgeschirmt.

10

In Fig. 1 bis 3 ist erkennbar, dass die Strahlungsempfänger 9 über Leiterbahnen mit einer in das Halbleitersubstrat integrierten Ansteuerungs- und Auswerteeinrichtung 11 verbunden sind. Die Auswerteeinrichtung 11 hat eine in der Zeichnung schematisch dargestellte Schnittstelleneinrichtung zum Verbinden mit einer übergeordneten Anzeige- und/oder Auswerteeinheit, beispielsweise einem Mikrocomputer.

15

Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 2 ist die dem Halbleitersubstrat 8 gegenüberliegende Begrenzungswand 12 der Messkammer 7 als Reflektor ausgebildet, an dem die durch das Halbleitersubstrat hindurch in die Innenhöhlung 6 der Messkammer 7 eingekoppelte Anregungsstrahlung 4 in die Innenhöhlung 6 zurückreflektiert wird. Die in die Messkammer 7 eingekoppelte Anregungsstrahlung 4 wird dadurch mehrfach durch die Messkammer 7 geleitet und somit besser zur Anregung des Lumineszenz-Stoffs 2 genutzt. Die Begrenzungswand 12 weist einen Grundkörper aus Silizium auf, der an seiner der Innenhöhlung 6 zugewandten Innenseite mit einer die Anregungsstrahlung 4 reflektierenden Beschichtung versehen ist.

20

25

Bei dem in Fig. 3 gezeigten Ausführungsbeispiel ist das Halbleitersubstrat 8 über einen optischen Wellenleiter 13 mit der Innenhöhlung der Messkammer 7 verbunden. Die Anregungsstrahlung 4 durchdringt – ausgehend von der Strahlungsquelle 3 zu der Innenhöhlung 6 – zunächst das Halbleitersubstrat 8 und trifft dann auf ein optisches Fenster des Wellenleiters 13 auf, an dem die Anregungsstrahlung 4 in den Wellenleiter 13 eingekoppelt wird. Das optische Fenster ist an einem prismenförmigen Einkoppelement 14 vorgesehen. Der Wellenleiter 13 ist als Wellenleiterschicht ausgebildet, die etwa parallel zur Erstreckungsebene des Halbleitersubstrats

30

35

8 verläuft und an der der Innenhöhlung 6 zugewandten Innenseite des Halbleitersubstrats 8 angeordnet ist. Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 3 erstreckt sich die Wellenleiterschicht 13 durchgängig über die Strahlungsempfänger 9. Es sind aber auch andere Ausführungsformen denkbar, bei denen die Wellenleiterschicht 13 im Bereich der Strahlungsempfänger 9 Unterbrechungen aufweisen kann. Die Anregung des Lumineszenzstoffs erfolgt über das Evaneszenzfeld der in dem Wellenleiter 13 geführten Anregungsstrahlung 4, das sich bis in die Innenhöhlung 6 erstreckt.

10 In Fig. 1 bis 3 ist noch erkennbar, dass die Messkammer 7 als Flusszelle oder Durchflussmesskammer mit einer Einlassöffnung 15 und einer Auslassöffnung 16 ausgebildet ist. In der Messkammer 7 können Nachweisreaktionen durchgeführt werden.

15 In Fig. 4 ist erkennbar, dass in der Innenhöhlung der Messkammer auf dem Strahlungsempfänger 9 ein Rezeptor 17 immobilisiert ist, der an einen spezifischen Liganden bindet. Die Immobilisierung des Rezeptors 17 kann beispielsweise durch eine Silanisierung oder eine auf dem Strahlungsempfänger 9 angeordnete Polyimidschicht erreicht werden, an welcher der Rezeptor 17 anhaftet. Der Rezeptor 20 17 kann auf den Strahlungsempfänger 9 bzw. die darauf befindliche Polyimidschicht aufgedruckt sein. Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 4 ist der Rezeptor 17 ein erster Antikörper gegen ein bestimmtes Epitop 18 des Liganden. Nach Bindung des Epitops 18 an den Rezeptor 17 wird der so gebildete, aus dem Epitop 18 und dem Rezeptor 19 bestehende Antikörperkomplex mittels eines zweiten, an 25 das Epitop 18 bindenden Antikörpers 19 markiert. Dieser Antikörper 19 ist direkt oder indirekt mit dem Lumineszenz-Stoff 2 markiert. Der Lumineszenz-Stoff 2 kann beispielsweise ein fluoreszierender Farbstoff sein.

Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 6 weist das Halbleitersubstrat 8 mehrere 30 nebeneinander angeordnete Strahlungsempfänger 9, 9, 9 auf, auf denen unterschiedliche Rezeptoren 17, 17, 17 immobilisiert sind. Die Rezeptoren sind so ausgewählt, dass sie eine für einen bestimmten Liganden eine unterschiedliche, abgestufte Affinität aufweisen. Dabei hat der Rezeptor 17 eine große, der Rezeptor 17 eine mittlere und der Rezeptor 17 eine geringe Affinität für das Epitop 18 des 35 Liganden. Demnach bindet an den Rezeptor 17 eine größere Anzahl Liganden als

an den Rezeptor 17. In entsprechender Weise ist die Anzahl der Liganden, die an den Rezeptor 17 binden, größer als die Anzahl der an den Rezeptor 17 bindenden Liganden. Da die Liganden mit dem Lumineszenz-Stoff 2 markiert sind und dieser mittels der Strahlungsquelle 3 zur Emission von Lumineszenzstrahlung angeregt wird, ergibt sich an dem Strahlungsempfänger 9 eine größere Intensität der Lumineszenzstrahlung als an dem Strahlungsempfänger 9. In entsprechender Weise ist die Intensität der Lumineszenzstrahlung an dem Strahlungsempfänger 9 größer als an dem Strahlungsempfänger 9. Aus den Messsignalen der Strahlungsempfänger 9, 9, 9 kann also auf die Konzentration der Liganden rückgeschlossen werden. Aufgrund der abgestuften Affinität der unterschiedlichen Rezeptoren 17, 17, 17 ermöglicht die Vorrichtung 1 eine Konzentrationsbestimmung des Liganden mit großer dynamischer Breite.

Die Vorrichtung 1 zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs 2 hat also eine Strahlungsquelle 3 zur Aussendung von Anregungsstrahlung 4 auf den mindestens einen Lumineszenz-Stoff 2. Die Anregungsstrahlung 4 weist wenigstens eine Anregungswellenlänge auf, bei welcher der Lumineszenz-Stoff 2 zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung 5 angeregt wird. Zum Detektieren der Lumineszenzstrahlung 5 ist wenigstens ein Strahlungsempfänger 9, 9, 9 vorgesehen, der bezüglich seiner spektralen Empfindlichkeit derart ausgebildet ist, dass er für die von der Strahlungsquelle 3 ausgesandte Anregungsstrahlung 4 unempfindlich ist. Der Lumineszenz-Stoff 2 ist im Inneren einer für die Lumineszenzstrahlung 5 im Wesentlichen undurchlässigen Messkammer 7 angeordnet, die wenigstens einen für die von der Strahlungsquelle 3 ausgesandte Anregungsstrahlung 4 transparenten Wandungsbereich hat. Die Strahlungsquelle 3 ist außerhalb der Messkammer 7 angeordnet, derart, dass die von der Strahlungsquelle 3 ausgesandte Anregungsstrahlung 4 durch den Wandungsbereich hindurch in das Innere der Messkammer 7 eingekoppelt wird.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs (2), mit einer Strahlungsquelle (3) zur Aussendung von Anregungsstrahlung (4) auf
5 den mindestens einen Lumineszenz-Stoff (2), wobei die Anregungsstrahlung (4) wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff (2) zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung (5) angeregt wird, und mit wenigstens einem für die Anregungsstrahlung (4) unempfindlichen Strahlungsempfänger (9, 9, 9) zum Detektieren der Lumineszenzstrahlung
10 (5), **dadurch gekennzeichnet**, dass der Lumineszenz-Stoff (2) im Inneren einer Messkammer (7) angeordnet ist, die für die Anregungsstrahlung (4) transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger (9, 9, 9) empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass die Strahlungsquelle (3) außerhalb der Messkammer (7) derart angeordnet ist, dass die Anregungsstrahlung (4) durch die Messkammer (7) hindurch in das Innere der Messkammer (7) eingekoppelt wird.
15
2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein der Strahlungsquelle (3) zugewandter, für die Anregungsstrahlung (4) transparenter Wandungsbereich der Messkammer (7) durch ein Halbleitersubstrat gebildet und dass der wenigstens eine Strahlungsempfänger (9, 9, 9) als Halbleiterbauelement in das Halbleitersubstrat integriert ist.
20
3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Lumineszenz-Stoff (2) derart ausgebildet ist, dass die Wellenlänge der Lumineszenzstrahlung (5) kleiner ist als die Anregungswellenlänge.
25
4. Vorrichtung (1) nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Halbleitersubstrat (8) ein Siliziumsubstrat ist.
30
5. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wärmebildkamera ausgebildet, die in der Messkammer (7) eine Vielzahl von vorzugsweise in Form einer zweidimensionalen Matrix angeordneten Strahlungsempfängern (9, 9, 9) aufweist, denen wenigstens eine

Abbildungsoptik zum Abbilden der Strahlungsquelle (3) auf die Strahlungsempfänger (9, 9', 9'') zugeordnet ist.

- 5 6. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine dem Wandungsbereich gegenüberliegende Begrenzungswand (12) der Messkammer (7) als Reflektor zum Reflektieren der Anregungsstrahlung (4) ausgebildet ist.
- 10 7. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der transparente Wandungsbereich über einen optischen Wellenleiter (13) mit dem Inneren (6) der Messkammer (7) verbunden ist, und dass der Wellenleiter (13) vorzugsweise parallel zur Erstreckungsebene des transparenten Wandungsbereichs, insbesondere an dessen dem Lumineszenz-Stoff (2) zugewandter Innenseite verläuft.
- 15 8. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein Messsignalausgang mindestens eines Strahlungsempfängers (9, 9', 9'') mit einem Transponder zur Übertragung des Messsignals oder eines daraus abgeleiteten Signals zu einem Empfängerteil verbunden ist, und
20 dass der Transponder vorzugsweise in das Halbleitersubstrat (8) integriert ist.
- 25 9. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass im Inneren (6) der Messkammer (7) wenigstens zwei Lumineszenz-Stoffe (2) mit voneinander abweichender Anregungswellenlänge angeordnet sind, und dass jedem dieser Lumineszenz-Stoffe (2) jeweils eine Strahlungsquelle (3) mit an die Anregungswellenlänge des jeweiligen Lumineszenz-Stoffs (2) angepasster Spektralverteilung zugeordnet ist.
- 30 10. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Messkammer (7) als Durchflussmesskammer mit einer Innenhöh-
lung (6), wenigstens einer Einlassöffnung (15) und mindestens einer Auslass-
öffnung (16) ausgebildet ist.
- 35 11. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass in der Innenhöh-
lung (6) an der Oberfläche wenigstens eines Strah-

lungsempfängers (9, 9, 9) mindestens ein Rezeptor (17, 17, 17) für einen Liganden, insbesondere für ein Biomolekül, eine biologische Zelle und/oder wenigstens ein Fragment einer solchen immobilisiert ist, und dass der Ligand mit dem mindestens einen Lumineszenz-Stoff (2) markiert ist.

5

12. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem Halbleitersubstrat (8) mehrere Strahlungsempfänger (9, 9, 9) vorzugsweise in Form eines zweidimensionalen Arrays, nebeneinander angeordnet sind, und dass auf den Strahlungsempfängern (9, 9, 9) gegebenenfalls unterschiedliche Rezeptoren (17, 17, 17) angeordnet sind.
- 10
13. Vorrichtung (1) nach Anspruch 10 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens zwei der unterschiedlichen Rezeptoren (17, 17, 17) eine unterschiedliche Affinität für wenigstens einen mit dem Lumineszenz-Stoff (2) markierten Liganden aufweisen, und dass gegebenenfalls mehr als zwei Rezeptoren (17, 17, 17) vorgesehen sind, die eine abgestufte Affinität für den wenigstens einen Liganden aufweisen.
- 15
14. Verfahren zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs (2), wobei der Lumineszenz-Stoff (2) mit einer Anregungsstrahlung (4) bestrahlt wird, die wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff (2) zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung (5) angeregt wird, und wobei die von dem Lumineszenz-Stoff (2) abgegebene Lumineszenzstrahlung (5) mittels wenigstens eines, für die Anregungsstrahlung (4) unempfindlichen Strahlungsempfängers (9, 9, 9) detektiert wird, dadurch gekennzeichnet, dass der Lumineszenz-Stoff (2) im Inneren einer Messkammer (7) angeordnet wird, die für die Anregungsstrahlung (4) transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger (9, 9, 9') empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass der Lumineszenz-Stoff (2) durch die Messkammer (7) hindurch mit der Anregungsstrahlung (4) bestrahlt wird.
- 20
- 25
- 30

1/6

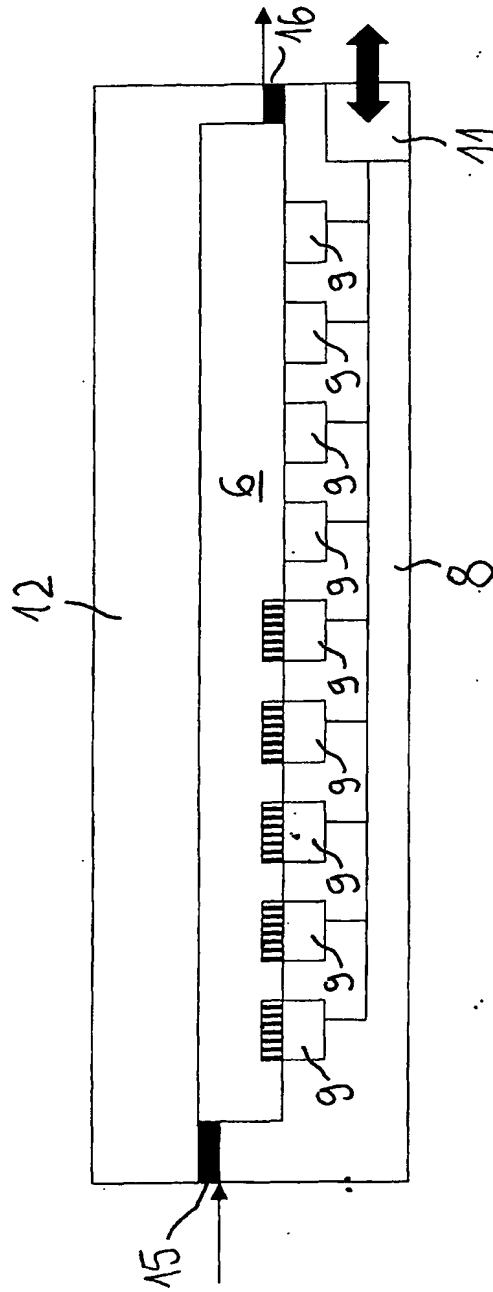


Fig. 1

7

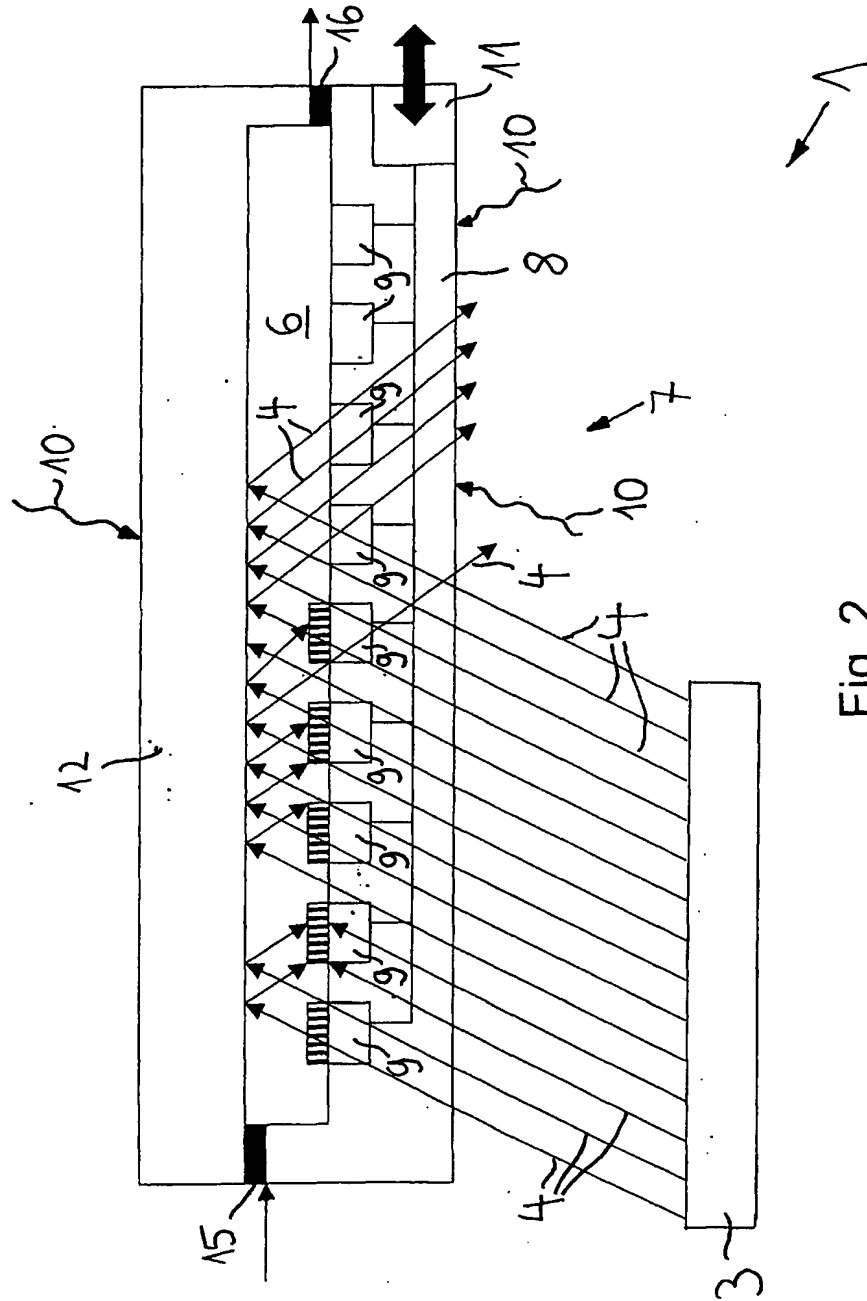


Fig. 2

3/6

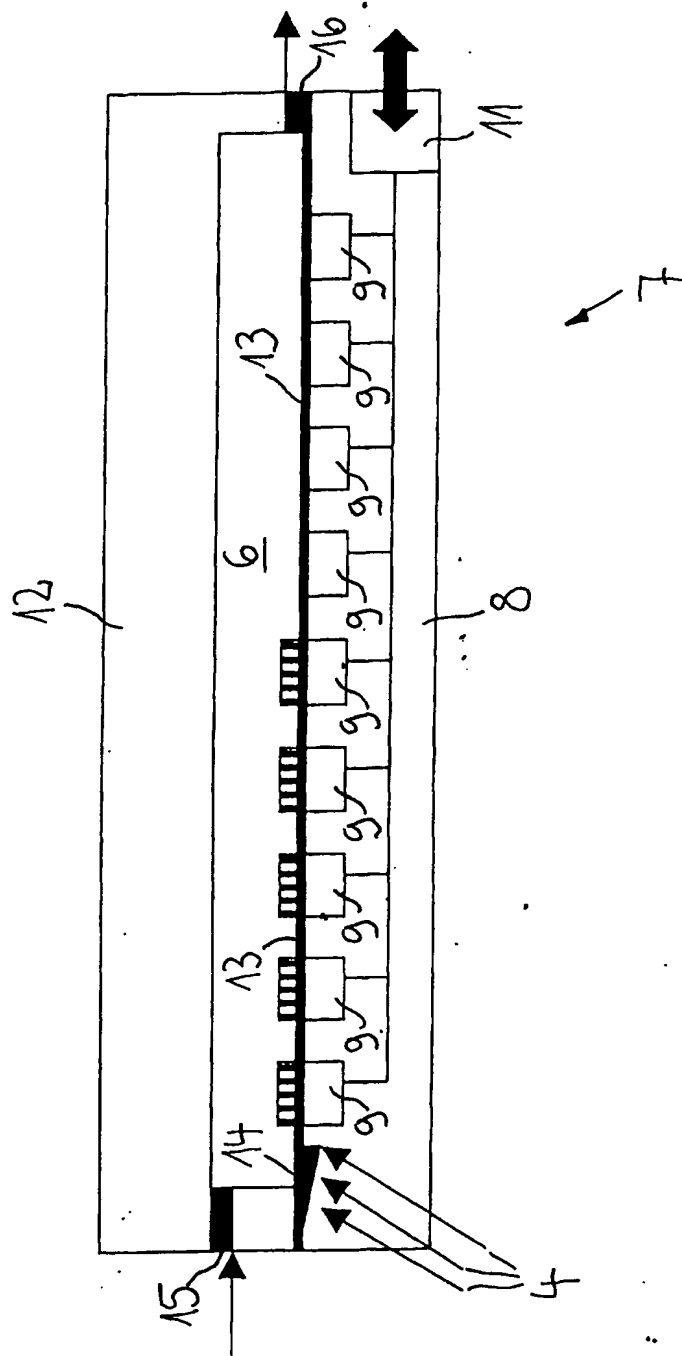


Fig. 3

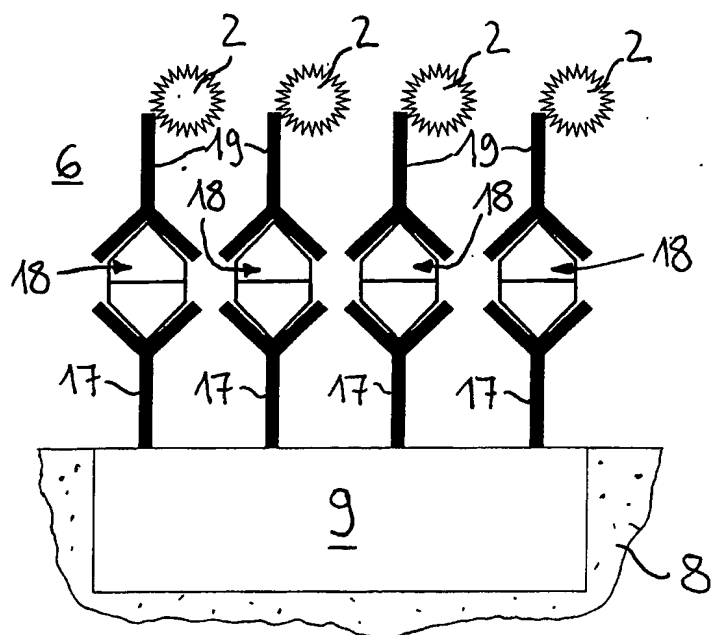


Fig. 4

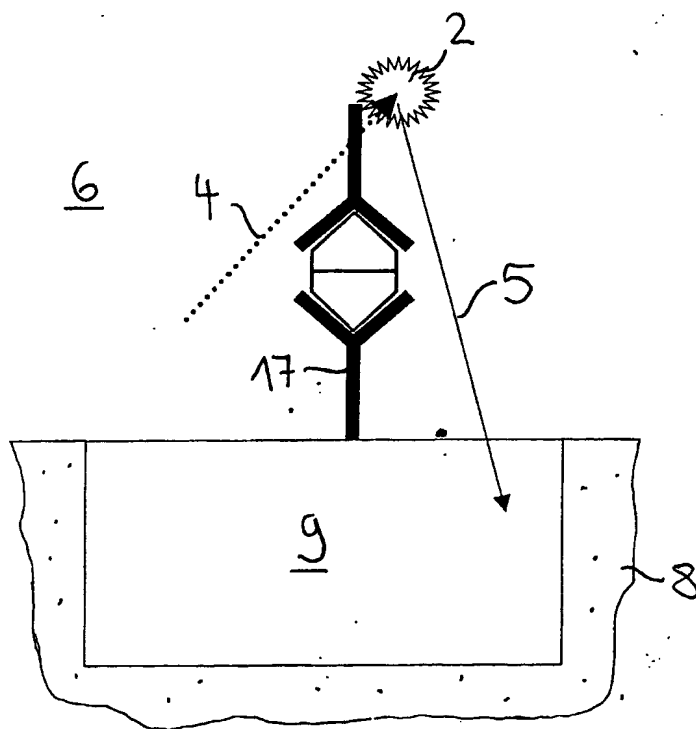


Fig. 5

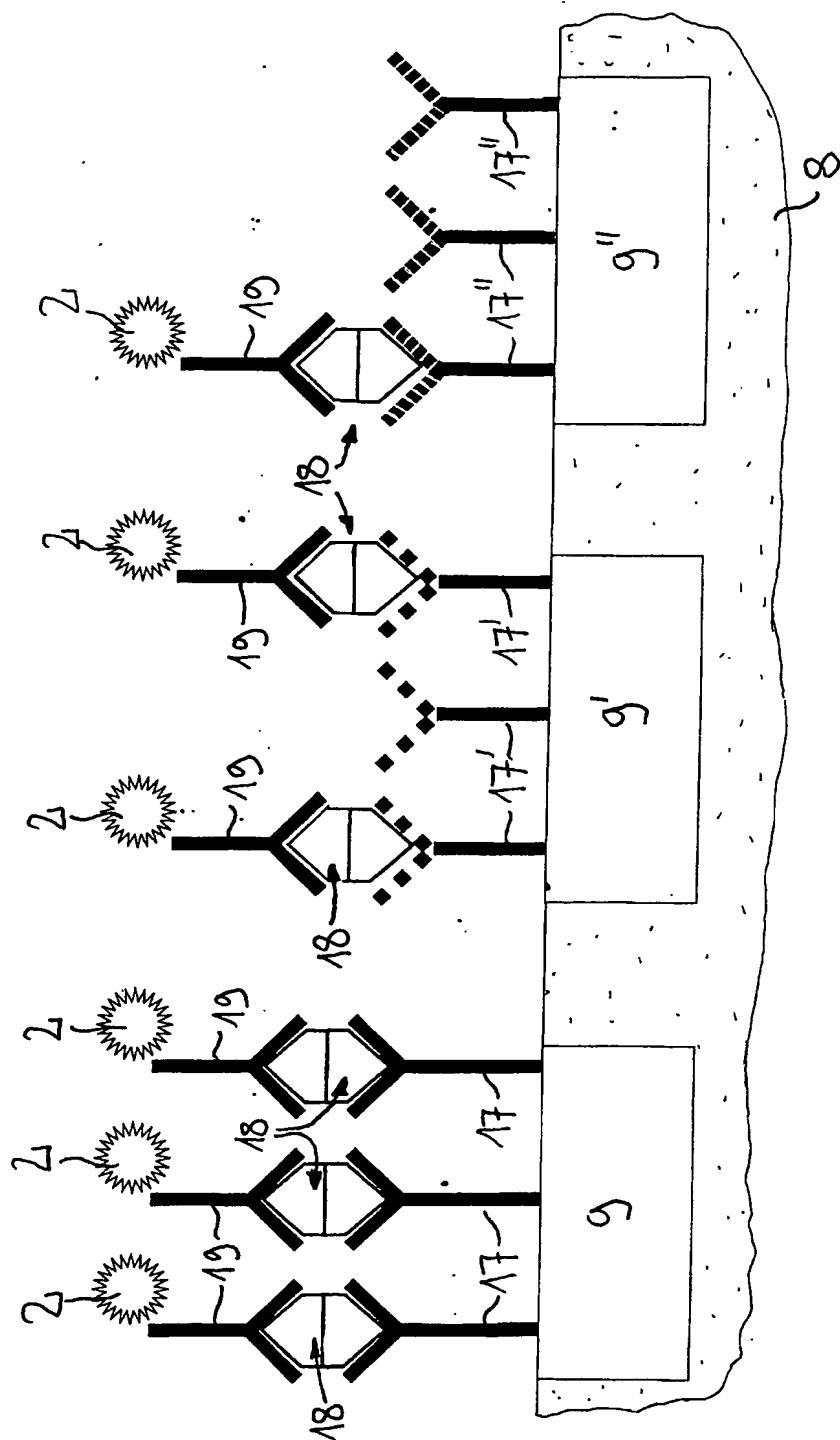


Fig. 6

6/6

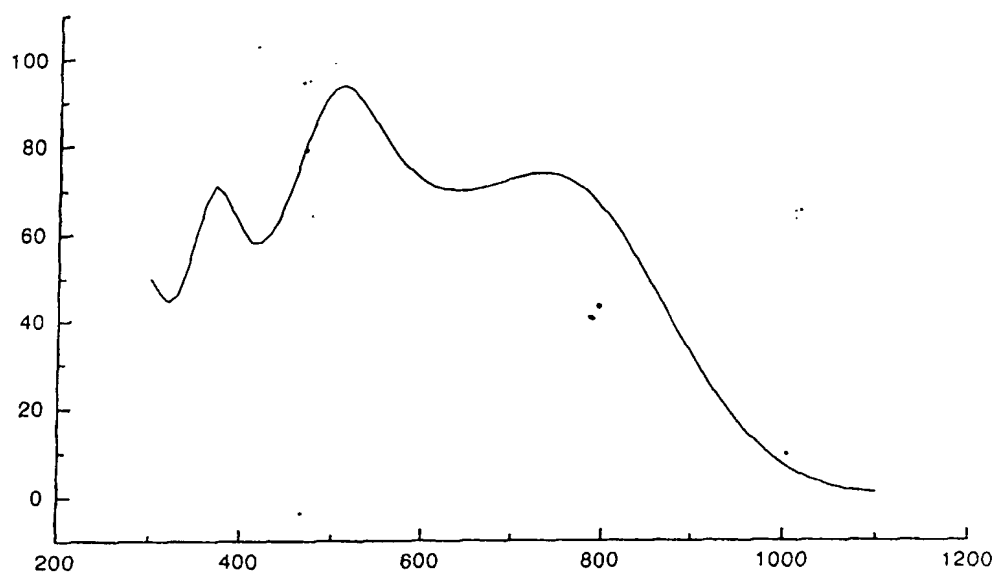


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/10144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N21/64 G01N21/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 640 828 A (HOFFMANN LA ROCHE) 1 March 1995 (1995-03-01)	1,14
A	column 29, line 26 -column 33, line 39; claim 11; figure 15	3,5
X	US 4 868 103 A (STAVRIANOPOULOS JANNIS ET AL) 19 September 1989 (1989-09-19)	1,14
A	column 26, line 14 -column 27, line 6; figure 2	3
X	US 5 885 843 A (AYERS MICHAEL R ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23)	1,14
A	column 6, line 52 -column 7, line 45; figure 1	3,10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2004

Date of mailing of the international search report

20/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stuebner, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/10144

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 5 061 076 A (HURLEY IAN) 29 October 1991 (1991-10-29) column 2, line 37 -column 4, line 9; figure 1</p> <p>-----</p>	<p>1,3,10, 14</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10144

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0640828	A	01-03-1995	AT 192851 T 15-05-2000
			AU 681682 B2 04-09-1997
			AU 7141494 A 09-03-1995
			BR 9403338 A 11-04-1995
			CA 2129787 A1 28-02-1995
			CN 1107892 A ,B 06-09-1995
			CZ 9402078 A3 15-11-1995
			DE 69424353 D1 15-06-2000
			DE 69424353 T2 04-01-2001
			DK 640828 T3 25-09-2000
			EP 0640828 A1 01-03-1995
			ES 2147565 T3 16-09-2000
			FI 943936 A 28-02-1995
			HU 71622 A2 29-01-1996
			IL 110732 A 15-07-1998
			JP 7163397 A 27-06-1995
			NO 943166 A 28-02-1995
			NZ 264310 A 25-03-1998
			PL 304805 A1 06-03-1995
			SG 47865 A1 17-04-1998
			ZA 9406330 A 28-02-1995
US 4868103	A	19-09-1989	CA 1285330 C 25-06-1991
			DE 3778958 D1 17-06-1992
			EP 0242527 A2 28-10-1987
			JP 2823119 B2 11-11-1998
			JP 62240864 A 21-10-1987
US 5885843	A	23-03-1999	US 6004436 A 21-12-1999
US 5061076	A	29-10-1991	NONE

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.